

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/47</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/26779</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/06781</b>		LABISCHINSKI, Harald [DE/DE]; Katemberger Schulweg 80, D-42113 Wuppertal (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1997 (04.12.97)		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</b>	
(30) Prioritätsdaten: 196 52 239.0 16. Dezember 1996 (16.12.96) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Ringelbusch 15, D-42113 Wuppertal (DE). PETERSEN, Uwe [DE/DE]; Auf dem Forst 4, D-51375 Leverkusen (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margaretenhöhe 7, D-51465 Berg- isch Gladbach (DE). SCHENKE, Thomas [DE/DE]; Mühlenstrasse 113, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1b, D-51519 Odenthal-Glöbusch (DE). BAASNER, Bernd [DE/DE]; Wagnerstrasse 83, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). WERLING, Hans-Otto [DE/DE]; In den Birken 92c, D-42113 Wuppertal (DE). SCHALLER, Klaus [DE/DE]; Am Sonnenschein 38, D-42109 Wuppertal (DE).</b>			
(54) Title: <b>THE USE OF 7-(2-OXA-5,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NON-8-YL)-QUINOLONE CARBOXYLIC ACID AND NAPH- THYRIDON CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS AND ASSOCIATED GASTRODUODENAL DISEASES</b>			
(54) Bezeichnung: <b>VERWENDUNG VON 7-(2-OXA-5,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NON-8-YL)-CHINOLONCARBONSÄURE- UND -NAPHTHYRIDONCARBONSÄURE-DERIVATEN ZUR THERAPIE VON HELICOBAC- TER-PYLORI-INFEKTIONEN UND DEN DAMIT ASSOZIIERTEN GASTRODUODENALEN ERKRANKUNGEN</b>			
(57) Abstract <p>The invention relates to the use of quinolone and naphthyridon carboxylic acid derivatives, which are substituted by a 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]-non-8-yl-radical in position seven, as well as to their pharmaceutically applicable hydrates and/or salts in the treatment of Helicobacter pylori infections and associated gastroduodenal diseases.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von Chinolon- und Naphthyridoncarbonsäure-Derivaten, die in 7-Stellung durch einen 2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]-non-8-yl-Rest substituiert sind, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und/oder Salze zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Verwendung von 7-(2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-chinoloncarbonsäure- und -naphthyridoncarbonsäure-Derivaten zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen**

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Chinolon- und Naphthyridoncarbonsäure-Derivaten, die in 7-Stellung durch einen 2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl-Rest substituiert sind, sowie ihre Salze zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.
- 10 Mit der Wiederentdeckung von *Helicobacter pylori* (H. pylori; früher Campylobacter pylori) durch Warren und Marshall 1983 konnten in den darauffolgenden Jahren die pathophysiologischen Vorstellungen über die Entstehung gastroduodenaler Erkrankungen des Menschen grundlegend weiterentwickelt werden.
- 15 H. pylori gilt als Auslöser der Typ B-Gastritis und scheint eine ursächliche Rolle in der Perpetuierung der peptischen Ulkuserkrankung zu spielen. Epidemiologische und pathologische Untersuchungen weisen ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Langzeitkolonisierung der Magenmucosa mit dem Bakterium und der Entstehung bestimmter Formen des Magenkarzinoms hin. Deshalb wurde H. pylori im Jahre 1994
- 20 zum Karzinogen erster Klasse (gefährlichste Krebsauslöser-Kategorie) eingestuft. Ein seltener Magenkrebs, das MALT-Lymphom (mucosa-associated lymphoid tissue), scheint ebenfalls häufig durch den Keim verursacht zu sein. In ersten Kasuistiken verschwanden tatsächlich nach H. pylori-Eradikation nicht nur die reaktiven Infiltrate, sondern auch ein Teil der niedrig malignen MALT-Lymphome. Auch werden
- 25 Zusammenhänge mit der Riesenfaltengastritis diskutiert. Die Rolle von H. pylori beim Reizmagen (nichtulzerösen Dyspepsie) ist noch unklar.

Verschiedene epidemiologische Studien kommen zu dem Ergebnis, daß circa die Hälfte der Weltbevölkerung mit dem Bakterium infiziert ist. Die Wahrscheinlichkeit der

30 Besiedlung des Magens mit Helicobacter steigt mit dem Lebensalter. Die optimale Anpassung von Helicobacter an die Lebensbedingungen in dem außergewöhnlichen,

konkurrenzarmen Habitat Magen scheint die Voraussetzung für die erfolgreiche Etablierung der chronischen Infektion und für die weite Verbreitung dieser pathogenen Spezies zu sein.

- 5 Die Erreger sind mit ihren Geißeln nicht nur im flüssigen Milieu, sondern auch im viskosen Mukus der Magenschleimhaut sehr beweglich, adhären an die Magenepithelzellen und vermehren sich am besten bei einem Sauerstoffgehalt von 5 %, wie er im Schleim der Magenwand herrscht. Außerdem bilden die Bakterien große Mengen des Enzyms Urease, das Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid spaltet.
- 10 Möglicherweise hilft ihnen die entstehende 'Ammoniakwolke', das saure Milieu in der Mikroumgebung zu neutralisieren und sich so vor der aggressiven Magensäure zu schützen.

#### Peptische Ulkuserkrankung

- 15 Die Einführung der Histamin- $H_2$ -Rezeptorantagonisten in den 70er Jahren stellte einen Meilenstein in der Therapie der peptischen Ulkuserkrankung dar. Die Häufigkeit chirurgischer Eingriffe zur Behandlung des Ulkusleidens nahm damit weltweit dramatisch ab. Dieses Prinzip der Säureblockade wurde durch die Entwicklung der
- 20 noch stärker wirksamen Protonenpumpeninhibitoren noch weiter verbessert

- Durch die säurehemmende Therapie können allerdings nur die Symptome der Ulkuserkrankung, nicht der natürliche Verlauf der Erkrankung, der durch das Auftreten von Rezidiven gekennzeichnet ist, kausal - sprich durch keimabtötende Behandlung -
- 25 beeinflusst werden. Denn praktisch alle Ulcus-duodeni-Patienten und die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Ulcus ventriculi weisen eine H. pylori-Infektion des Magens auf und leiden somit an Infektionskrankheiten. Nur Ulzerationen, die durch nichtsteroidale Antiphlogistika hervorgerufen werden, sind nicht mit einer H. pylori-Infektion assoziiert.

Deshalb sollten nach den Empfehlungen einer Konsensus-Konferenz, die im Jahre 1994 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (NIH) veranstaltet wurde, bei positivem Keimnachweis alle Patienten mit peptischen Ulcera einer gegen *H. pylori* gerichteten Eradikationstherapie zugeführt werden (NIH Consensus Statement 1: 1-23; 1994). Die Argumente dazu lieferten kontrollierte Therapiestudien, in denen gezeigt werden konnte, daß nach erfolgreicher Keimeradikation die Ulkusrezidivraten drastisch sinken (0% - 29% versus 61% - 95%).

### H. pylori-Therapie

Die derzeitige Eradikation des *H. pylori* gestaltet sich in der Praxis problematisch. Eine einfache und dennoch verläßlich wirksame Therapie steht nicht zur Verfügung. Der Keim findet sich gut geschützt und schwer angreifbar unter der Mukusschicht.

*H. pylori* ist in vitro gegenüber zahlreichen Antibiotika empfindlich. Diese sind allerdings in vivo als Monotherapie nicht effektiv. Dazu zählen u. a. Penicillin, Amoxicillin, Tetracyclin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Metronidazol und Clarithromycin. Auch Wismutsalze und im geringen Maße sogar Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Lansoprazol) sind in vitro, nicht aber in vivo antibakteriell wirksam.

Unter allen bisher zur Eradikation von *H. pylori* angewandten Therapiemodalitäten sind derzeit nur die folgenden Tripel-Therapien ausreichend wirksam:

1. klassische Wismut-Tripel-Therapie (Wismutsalz plus zwei Antibiotika) und die
2. modifizierte Tripel-Therapie (Säurehemmer plus zwei Antibiotika).

Allerdings sind diese Regime umständliche Eradikationsverfahren mit schlechter Compliance, die bis zu 35% mit Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen und allergische Hautreaktionen etc.) behaftet sein können. Deshalb wird eine breite Anwendung erschwert. Ein weiterer großer Nachteil ist die hohe Zahl der täglich einzunehmenden Medikamente

(12-16 Tabletten/Tag). Dies wird besonders deutlich bei der Quadrupel-Therapie, bei der gleichzeitig zur klassischen Tripel-Therapie ein Säuresekreptionshemmer verabreicht wird.

- 5 Die in Deutschland propagierte, besser verträgliche Dual-Therapie (Kombination von Amoxicillin mit Omeprazol) ist allerdings nur gering wirksam und scheint bei mit Omeprazol vorbehandelten Patienten und bei Rauchern sogar weitgehend zu versagen.

10 Bei den Tripel-Therapien werden als antibiotische Komponente in der Regel Amoxicillin, Nitroimidazolverbindungen (Metronidazol, Tinidazol), Tetracyclin sowie neuerdings Makrolide (Clarithromycin) [in 3-4 Teildosen] verabreicht.

Weltweit werden Eradikationsraten von 70 - 90% erreicht. Verschiedene Faktoren können diesen Eradikationserfolg allerdings beeinflussen:

15

1. An erster Stelle ist die Resistenz des Keimes (Entwicklungsländer: bis zu 60% , Deutschland: bis zu 10%) gegenüber Metronidazol, dem am häufigsten in der Tripel-Therapie eingesetzten Antibiotikum, zu nennen. Auch bei der Behandlung mit Clarithromycin wird auf den Nachteil einer Resistenzentwicklung von  
20 bis zu 10% hingewiesen.

2. Als ein weiterer Faktor ist die oben erwähnte Compliance der Patienten zu nennen.

25

### **Tiermodell**

Als ein geeignetes Tiermodell wurde ein H. felis-Mausmodell beschrieben [A. Lee et al., Gastroenterology 99: 1315-1323 (1990)] und von uns so modifiziert, daß es sich für das Screening und die vergleichende Bewertung o. g. Verbindungen sehr gut eignet.

30

Das korkenzieherähnliche, ureasebildende Bakterium *H. felis* ist trotz großer morphologischer Unterschiede mit *H. pylori* sehr nah verwandt. *H. felis* ist ein natürlicher Bewohner der Magenmucosa von Hunden und Katzen. Nach oraler Inokulation kolonisieren die Erreger auch den Mäusemagen in ähnlicher Weise wie *H. pylori* den Magen des Menschen. Die etablierte chronische Langzeitinfektion führt bei Mäusen zur aktiven Gastritis und induziert eine entsprechende Immunantwort.

Die im *H. felis*-Mausmodell ermittelte therapeutische Effektivität von Prüfpräparaten wird in der Literatur als prädictiv für die entsprechende klinische Wirksamkeit angesehen.

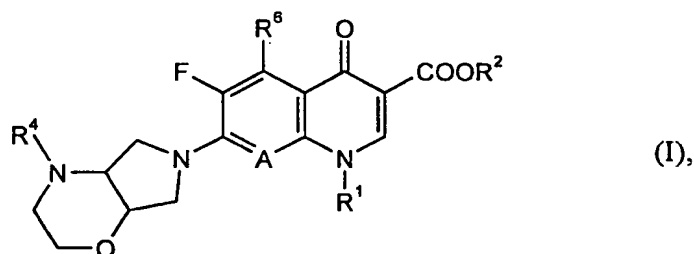
Trotz sehr guter In-vitro-Aktivität von Antibiotika (z. B. Amoxicillin oder Erythromycin) gegen *H. pylori*, zeigen diese nach monotherapeutischer Anwendung klinisch keine signifikante therapeutische Wirkung. Diese Tatsache wird auch durch das *H. felis*-Mausmodell wiedergegeben. Entsprechend konnte die klinisch anerkannte eradikative Wirkung der klassischen Tripel-Therapie auch im *H. felis* Mausmodell bestätigt werden.

Aus den EP-A-350733 und EP-A-550 903 (Bayer) sind bereits antibakteriell wirksame 7-(2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-chinolon- und naphthyridoncarbonsäure-Derivate bekannt geworden. In der JP 8048629 (Dainippon) wurde beschrieben, daß Verbindungen wie 8-Chlor-1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (BAY Y 3118) eine antibakterielle Wirkung gegenüber *H. pylori* aufweisen. Es ist auch bekannt, daß eine Reihe von hochwirksamen Chinolonen, wie zum Beispiel Ciprofloxacin, Lomefloxacin oder Ofloxacin (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 22, 631-636 [1988], Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33, 108-109 [1989]), in vitro gegenüber *Helicobacter* spp. eine Wirkung aufweisen. Es zeigte sich jedoch im Tiermodell (*Helicobacter felis*, Maus), daß diese klinisch eingesetzten antibakteriell wirksamen Chinolone in therapeutisch verwendeten Dosen nicht in der Lage sind, zu einer Eradikation des Keimes zu führen. Auch durch eine mono-therapeutische Behandlung mit

hochwirksamen Chinolonen, die bisher nicht in den Markt eingeführt wurden, wie zum Beispiel mit dem bereits erwähnten BAY Y 3118, kann keine Eradikation von *H. felis* im Mausmodell erreicht werden, ohne daß nicht auf Grund der Toxizität der Verbindung zumeist ein großer Teil der Tiere stirbt. Die Verwendung von Trovafloxacin oder seinen Derivaten in Kombination mit anderen Antibiotika wie Amoxicillin oder Tetracyclinen oder Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol zur Therapie von *H. pylori* wird in EP-A-0 676 199 und GB-A-2 289 674 (Pfizer) beschrieben.

Die der Erfindung zugrundeliegenden Aufgabe war daher, relativ gut verträgliche Wirkstoffe zu finden, die in der Lage sind, dieses hochspezialisierte Bakterium durch eine einfache Monotherapie zu eradizieren.

Es wurde nun gefunden daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen ein- oder zweifach substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Cyclopropyl steht,



R<sup>2</sup> für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

5 A für N oder C-R<sup>3</sup> steht, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Cyano steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur  
- \*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> oder - \*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, wobei das mit \* markierte  
10 Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden ist, bilden kann,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Benzyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, in denen

15

R<sup>5</sup> für Methyl oder Ethyl,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Methyl oder Halogen steht,

20

in Form von Racematen, Diastereomergemischen oder als enantiomerenreine oder diastereomerenreine Verbindungen, deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze, wie Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren, eine hohe antibakterielle Wirkung gegenüber *Helicobacter* spp. aufweisen und zur Eradikation dieses Erregers  
25 verwendet werden können.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Fluor ein- oder zweifach substituiertes tert.-Butyl  
30 oder gegebenenfalls durch 1 Fluoratom substituiertes Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

A für C-R<sup>3</sup> steht, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor, Methoxy, Difluormethoxy, Cyano steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> oder -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, wobei das mit \* markierte Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden ist, bilden kann,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Reste der Strukturen, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, in denen

R<sup>5</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Amino oder Methyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze, wie Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Fluor ein- oder zweifach substituiertes tert.-Butyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

A für C-R<sup>3</sup> steht, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methoxy, Difluormethoxy, Cyano steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur  $-*O-CH_2-CH-CH_3$  oder  $-*O-CH_2-N-CH_3$ , wobei das mit \* markierte Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden ist, bilden kann,

5

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

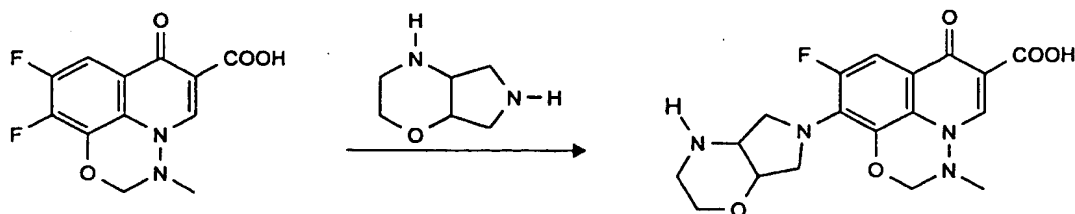
R<sup>6</sup> für Wasserstoff steht,

10 und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze, wie Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

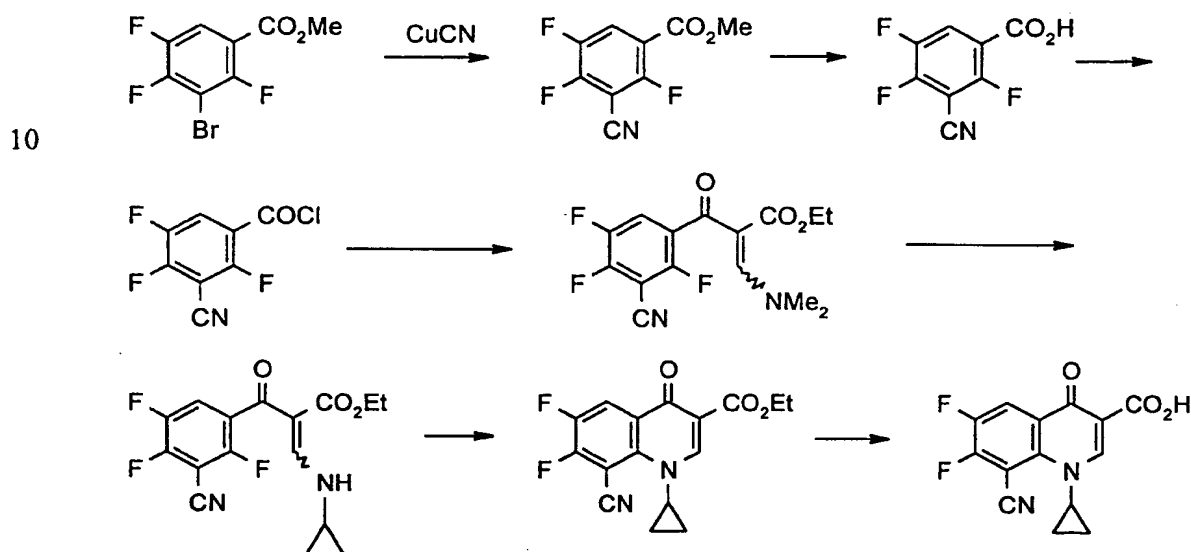
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die neuen Verbindungen 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 1-Cyclopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, insbesondere in diastereomerenreiner und enantiomerenreiner Form und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze, wie Säureadditionssalze sowie die Alkali-,  
15 Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren. Besonders bevorzugt ist die 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

Die Verbindungen, die für die erfindungsgemäße Verwendung geeignet sind, sind zum  
25 Teil bereits aus EP-A-0 350 733, EP-A-0 550 903 sowie aus DE-A-4 329 600 bekannt oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Verwendet man beispielsweise 9,10-Difluor-3,8-dimethyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-d,e][1,3,4]benzoxadiazin-6-carbonsäure und 2-Oxa-5,8-diazabicyclo-  
30 [4.3.0]nonan, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

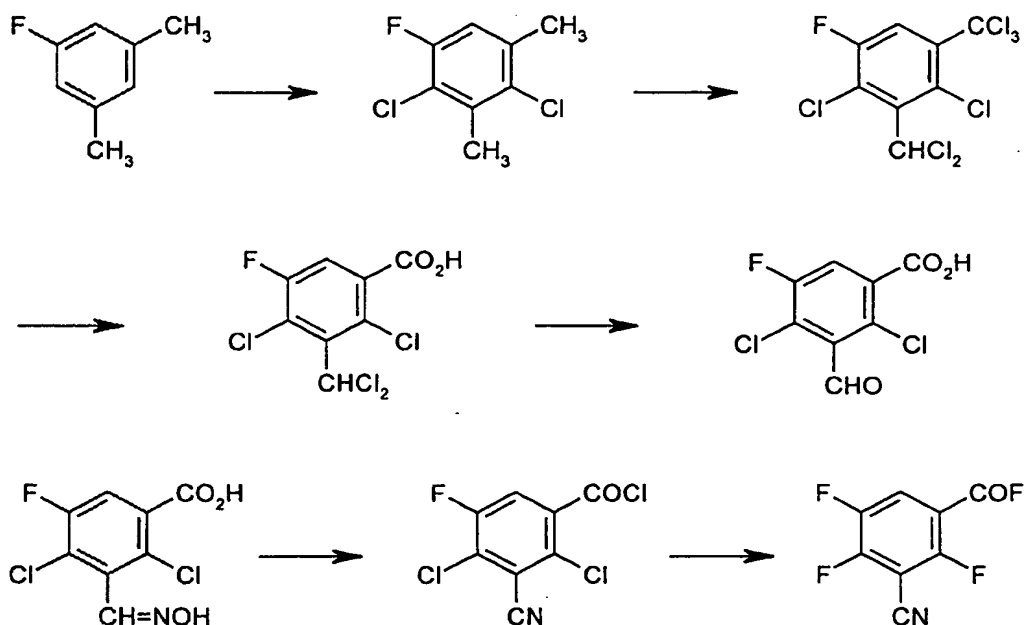


Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eingesetzten 7-Halogen-chinoloncarbonsäurederivate sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. So sind die 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure beziehungsweise der 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester in der EP-A-0 276 700 beschrieben worden. Die entsprechenden 7-Fluorderivate lassen sich beispielsweise auch über die folgende Reaktionsfolge aufbauen:



Ein Alternativverfahren zur Herstellung der Zwischenverbindung 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoylchlorid, das als Ausgangsprodukt zur Herstellung von 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure dient (EP-A-0 276 700) und das in 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid überführt werden kann, geht von 5-Fluor-1,3-xylol aus: 5-Fluor-1,3-xylol wird in Gegenwart eines

Katalysators unter ionischen Bedingungen im Kern zweifach zum 2,4-Dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol chloriert und dieses anschließend unter radikalischen Bedingungen in den Seitenketten zu 2,4-Dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzol chloriert. Dieses wird über die 2,4-Dichlor-5-fluor-3-dichlormethylbenzoesäure zur 2,4-Dichlor-5-fluor-3-formylbenzoesäure verseift und anschließend zur 2,4-Dichlor-5-fluor-3-N-hydroxyiminomethylbenzoesäure umgesetzt. Durch Behandlung mit Thionylchlorid wird 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluorbenzoylchlorid erhalten, welches noch durch einen Chlor/Fluor-Austausch zu 3-Cyano-2,4,5-trifluorbenzoylfluorid umgesetzt werden kann.

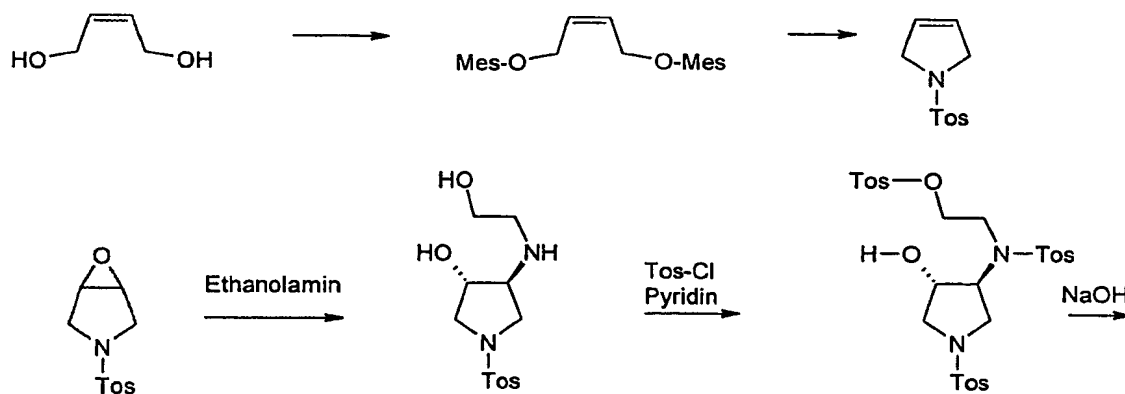


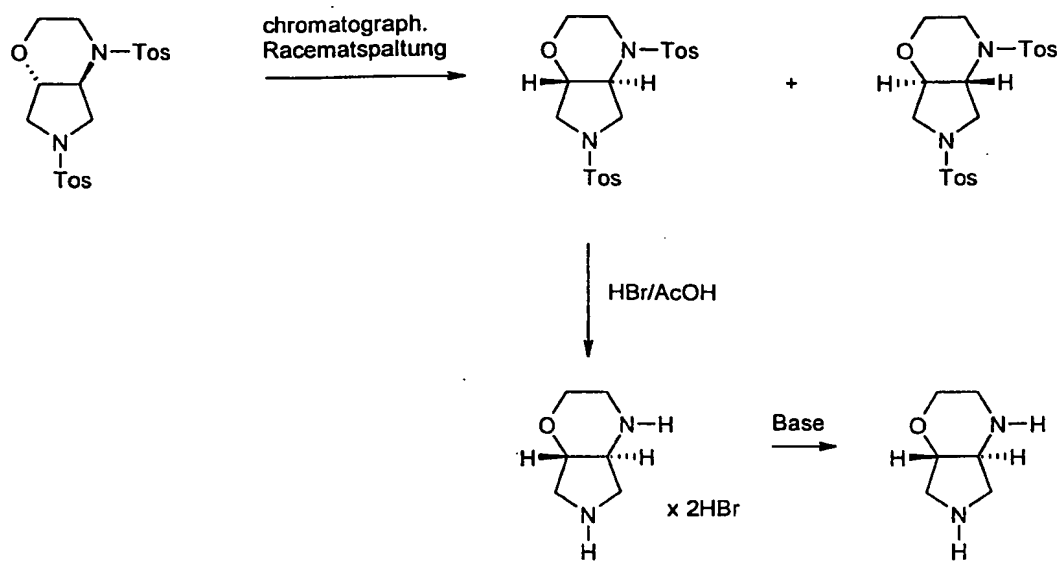
Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eingesetzten Amine sind aus EP-A-0 550 903, EP-A-0 551 653 sowie aus DE-A-4 309 964 bekannt.

Eine Alternative zur Synthese von 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid beziehungsweise der freien Base 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan sowie der entsprechenden 1R,6R-Enantiomeren stellt der folgende Weg dar:

Ausgangsprodukt für diese Synthese ist das cis-1,4-Dihydroxy-2-buten, das nach Mesylierung zum Bis-mesylat mit Tosylamid zum 1-Tosylpyrrolidin umgesetzt wird.

Dieses wird m-Chlorperbenzoesäure ins Epoxid überführt. Die Ringöffnung des Epoxids erfolgt durch Erhitzen mit Ethanolamin in Isopropanol zum trans-3-Hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin in über 80%-iger Ausbeute. Anschließend wird in Pyridin/Tetrahydrofuran mit Tosylchlorid unter Kühlung zum Tris-Tosylat umgesetzt, das als Rohprodukt im Gemisch mit etwas Tetra-Tosyl-Derivat unter basischen Reaktionsbedingungen zum racemischen trans-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan cyclisiert wird. Auf dieser Stufe erfolgt mit hoher Selektivität eine chromatographische Racematspaltung an kieselgelgebundenem Poly(N-methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid) als stationärer Phase. Das gewünschte Enantiomer, (1S,6S)-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan, wird mit einer Reinheit von > 99 % ee isoliert. Die Abspaltung der p-Tosyl-Schutzgruppen erfolgt mit HBr-Eisessig zum 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid, das mit Basen wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid oder mit Hilfe eines Ionenaustauschers in die freie Base überführt werden kann. Die analoge Reaktionsfolge kann auch zur Herstellung von 1R,6R-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid benutzt werden.





5

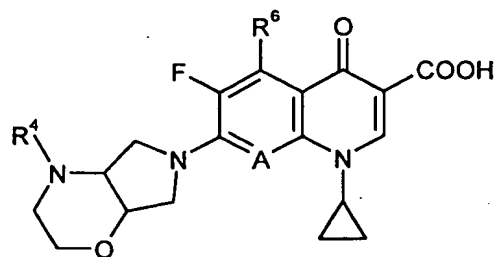
Synthese von 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan

10

Als Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen seien außer den in den Herstellungsbeispielen aufgeführten Verbindungen die in folgender Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen genannt, die sowohl in racemischer Form als auch als enantiomerenreine beziehungsweise diastereomerenreine Verbindungen verwendet werden können.

15

Tabelle 1:



A	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>
C-H	H	CH <sub>3</sub>
C-H	CH <sub>3</sub>	H
C-CN	H	CH <sub>3</sub>
C-CN	H	NH <sub>2</sub>
C-CN	H	OH
C-CN	H	F
C-CN	CH <sub>3</sub>	H
C-CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
C-CN	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
C-CN	CH <sub>3</sub>	OH
C-CN	CH <sub>3</sub>	F
C-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
C-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
C-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
C-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form ihrer Betaine oder in Form der Salze mit einem bis zwei Mol Wasser kristallisieren.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken stark antibiotisch und zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegenüber grampositiven und gramnegativen Keimen, vor allem aber auch gegenüber *Helicobacter* spp.

5 Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe zur Therapie von *Helicobacter-pylori*-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden können.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet werden. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt.

15 Obwohl die erfindungsgemäßen Verbindungen als monotherapeutische Mittel eingesetzt werden, können sie bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden. Beispielhaft seien als Kombinationspartner genannt: Nitroimidazol-derivate, zum Beispiel Metronidazol; Protonenpumpeninhibitoren, zum Beispiel Omeprazol, Pantoprazol oder Lansoprazol; H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, wie zum Beispiel  
20 Cimetidin, Ranitidin, Famotidin oder Nizatidin; Wismutverbindungen, wie zum Beispiel Wismutsalicylat oder CBS (colloidales Bismut Subcitrat); andere Antibiotika, wie zum Beispiel Amoxicillin, Azlocillin oder Clarithromycin; Antacida.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK), die in Tabelle 2 für einige der  
25 erfindungsgemäßen Verbindungen beispielhaft im Vergleich zu Ciprofloxacin aufgeführt sind, wurden im Agar-Verdünnungstest auf Columbia-Agar beziehungsweise Basis 2 Agar (Oxoid) mit 10 % lysiertem Pferdeblut entweder bei pH 7 oder pH 5 mit 1 g/l Harnstoff bestimmt. Die Prüfsubstanzen wurden in Replica-Schalen getestet, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffes  
30 enthielten. Zum Beimpfen wurden frische *Helicobacter*-Kulturen aus Flüssigkultur oder Suspension der Keime von Agarplatten verwandt. Die beimpften Agarplatten wurden

bei 37°C in einer Atmosphäre mit 5-10 % CO<sub>2</sub> während 48-72 Stunden bebrütet. Der abgelesene MHK-Wert (mg/l) gibt die geringste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war. Die folgenden *Helicobacter*-Isolate wurden verwendet: *H. felis* ATCC 49179, *H. pylori* NCTC 11637, *H. pylori*-Klinikisolat 008.

Tabelle 2: MHK-Werte (mg/l) einiger erfindungsgemäßer Verbindungen (Agarverdünnungstest)

Beispiel	MHK (mg/l)	
	<i>H. pylori</i> 008	<i>H. pylori</i> 11637
1A	0,06	n.d.
2	0,06	n.d.
4	0,25	0,06
6	0,06	0,06
8	0,06	0,06
13	0,125	0,06
Ciprofloxacin	0,125	0,125

Für Untersuchungen im Tiermodell wurden weibliche Swiss Mäuse (8 bis 12 Wochen alt, SPF-Zucht) mit handelsüblichem Futter und Wasser gehalten. Zur Kolonisation wurde ein definierter *H. felis*-Stamm (ATCC 49179) verwendet. Die Bakterien werden als Suspension (0,1 ml mit 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> Bakterien) 4-mal innerhalb von 7 Tagen per Schlundsonde appliziert. Alternativ hierzu wurden zur Infektion auch Magenhomogenate von vorher infizierten Mäusen verwendet.

3-5 Tage nach Etablierung der Infektion wurde die Behandlung mit Prüfpräparaten begonnen. Als erster Behandlungserfolg wurde die Keimreduktion als "Clearance" 24 Stunden nach der letzten Behandlung (zum Beispiel 3, 7, 10, 14 Tage; 1-3-mal täglich) bestimmt. In einigen Fällen wurde auch die Keim-Eradikation 2-4 Wochen nach

Behandlungsende ermittelt. In Anlehnung an den in der klinischen Diagnostik verwendeten "CLO"-Test wurde ein Urease-Test auf Mikrotiter-Basis eingesetzt. Geprüft wurden definierte Magenbiopsate auf Farbumschlag innerhalb 24 Stunden.

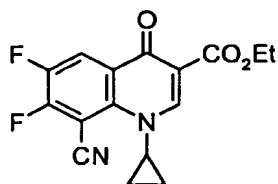
- 5 In Tabelle 3 ist als Beispiel für die überraschend hohe In-vivo-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Therapieerfolg nach 7-tägiger Behandlung infizierter Mäuse mit 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Beispiel 1A) sowie für 9-Fluor-3-methyl-10-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridido[1,2,3-d,e][1,3,4]benzoxadiazin-6-carbonsäure (Beispiel 2) im Vergleich zur Behandlung mit Ciprofloxacin aufgeführt: Während mit Ciprofloxacin unter diesen Versuchsbedingungen keine Clearance erreicht wird, beträgt diese bei den erfindungsgemäßen Verbindungen 100 %. Eine 10-tägige Behandlung der Mäuse mit 2 x 10mg/kg 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure führte sogar zu einer Eradikation des Keimes.
- 10
- 15

Tabelle 3: Therapieerfolg nach 7-tägiger Behandlung von infizierten (H. felis ATCC 49179) Mäusen (5 Tiere pro Gruppe)

Beispiel	Dosis [mg/kg]	Clearance	%
1A	2 x 10	5/5	100
2	2 x 10	5/5	100
Ciprofloxacin	2 x 10	0/5	0

**Beispiele****Herstellung der Zwischenprodukte:****5      Beispiel Z 1**

8-Cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäureethyl-  
ester

**a.      3-Brom-2,4,5-trifluor-benzoesäuremethylester:**

15      Zu einer Mischung aus 1460 ml Methanol und 340 g Triethylamin werden unter  
Eiskühlung 772 g 3-Brom-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid getropft. Es wird 1  
Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird  
eingengt, der Rückstand in Wasser und Methylenchlorid aufgenommen und  
die wäßrige Phase nochmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach  
Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird eingengt und der  
20      Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 752,4 g 3-Brom-2,4,5-trifluor-  
benzoesäuremethylester vom Siedepunkt 122°C/20 mbar.

**b.      3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäuremethylester:**

25      269 g 3-Brom-2,4,5-trifluor-benzoesäuremethylester und 108 g Kupfercyanid  
werden in 400 ml Dimethylformamid während 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt.  
Anschließend werden im Vakuum alle flüchtigen Bestandteile des Reaktionsge-  
misches abdestilliert. Das Destillat wird dann an einer Kolonne fraktioniert.

Man erhält 133 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäuremethylester vom Siedepunkt 88-89°C/0,01 mbar.

c. 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäure:

5

Eine Lösung von 156 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäuremethylester in 960 ml Eisessig, 140 ml Wasser und 69 ml konzentrierter Schwefelsäure wird 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Essigsäure im Vakuum weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 118,6 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäure als weißen Feststoff vom Schmelzpunkt 187-190°C.

10

d. 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäurechlorid:

15

111 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäure und 84 g Oxalylchlorid werden in 930 ml trockenem Methylenchlorid unter Zusatz einiger Tropfen Dimethylformamid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Methylenchlorid abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 117,6 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylchlorid als gelbes Öl.

20

e. 2-(3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylsäureethylester:

Zu einer Lösung von 36,5 g 3-Dimethylamino-acrylsäureethylester und 26,5 g Triethylamin in 140 ml Toluol wird eine Lösung von 55 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoesäurechlorid in 50 ml Toluol so zugetropft, daß die Temperatur zwischen 50 und 55°C bleibt. Dann wird noch 2 Stunden bei 50°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufe eingesetzt.

25

30

- f. 2-(3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäureethylester:

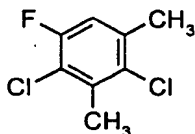
5 Zu dem Reaktionsprodukt aus der Stufe e werden bei 20°C 30 g Eisessig getropft. Anschließend wird eine Lösung von 15,75 g Cyclopropylamin in 30 ml Toluol zugetropft. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 30°C gerührt. Dann gibt man 200 ml Wasser hinzu, verrührt 15 Minuten, trennt die organische Phase ab und schüttelt sie nochmals mit 100 ml Wasser aus. Dann wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufe eingesetzt.

10

- g. 8-Cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester:

15 Das Reaktionsprodukt aus der Stufe f und 27,6 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in 750 ml Eiswasser gegeben, der Feststoff abgesaugt und mit 80 ml kaltem Methanol gewaschen. Nach Trocknen erhält man 47 g 8-Cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester vom Schmelzpunkt 209-211°C.

20

**Beispiel Z 2****2,4-Dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol**

5

**a) lösungsmittelfrei**

In 124 g 3,5-Dimethyl-fluorbenzol werden 1 g wasserfreies Eisen(III)-chlorid vorgelegt und mit der Geschwindigkeit Chlor eingeleitet (ca. 4 h), mit der die Reaktion abläuft. Diese ist anfangs etwas exotherm (Temperaturanstieg von 24 auf 32°C) und wird durch Kühlung unter 30°C gehalten. Nach Zufuhr von 120 g Chlor wird der Ansatz fest. Nach GC-Analyse sind 33,4 % Monochlorverbindung, 58,4 % gewünschtes Produkt und 5 % überchlorierte Verbindungen entstanden. Der Chlorwasserstoff wird abgezogen und die Reaktionsmischung anschließend im Wasserstrahlvakuum an einer Kolonne destilliert:

Im Vorlauf werden bei 72-74°C/22 mbar 49 g 2-Chlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol erhalten. Nach einem Zwischenlauf von 5 g gehen bei 105°C/22 mbar 75 g 2,4-Dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol über; Schmelzbereich: 64 - 65°C.

20

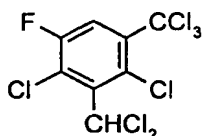
b) in 1,2-Dichlorethan

1 kg 3,5-Dimethyl-fluorbenzol und 15 g wasserfreies Eisen(III)-chlorid werden in 1 l 1,2-Dichlorethan vorgelegt und in dem Maße Chlor eingeleitet, wie die Reaktion  
5 fortschreitet (ca. 4 h). Die Reaktion ist anfangs exotherm (Temperaturanstieg von 24 auf 32°C) und wird durch Kühlung unter 30°C gehalten. Nach dem Einleiten von 1200 g Chlor sind laut GC-Analyse 4 % Monochlorverbindung, 81,1 % gewünschtes Produkt und 13,3 % überchlorierte Verbindungen entstanden. Nach Abdestillation des Lösungsmittels und des Chlorwasserstoffs wird im Wasserstrahlvakuum an einer  
10 Kolonne destilliert:

Im Vorlauf werden 40 g 2-Chlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol erhalten. Nach wenig Zwischenlauf gehen bei 127 - 128°C/50 mbar 1115 g 2,4-Dichlor-5-fluor-1,3-dime-  
15 thylbenzol über.

Beispiel Z 3

2,4-Dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzol



20

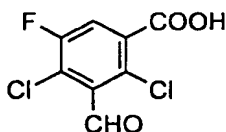
In einer Photochlorierungsapparatur mit Chloreinleitung und Ableitung für den Chlorwasserstoff zu einem Wäscher sowie einer Lichtquelle in der Nähe des Chloreinleitungsrohrs werden 1890 g 2,4-Dichlor-5-fluor-1,3-dimethylbenzol vorge-  
25 legt und bei 140 bis 150°C Chlor eindosiert. Innerhalb 30 h werden 3850 g Chlor eingeleitet. Der Gehalt an gewünschtem Produkt beträgt nach GC-Analyse 71,1 %; der Anteil an minderchlorierten Verbindungen 27,7 %.



Die Destillate über eine 60 cm-Kolonne mit Wilson-Spiralen liefert einen Vorlauf von 1142 g, der erneut in die Chlorierung eingesetzt werden kann. Der Hauptlauf bei 160-168°C/0,2 mbar liefert 2200 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzol mit einem Schmelzbereich von 74-76°C. Nach Umkristallisieren einer Probe aus Methanol beträgt der Schmelzpunkt 81-82°C.

#### Beispiel Z 4

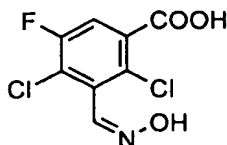
10 2,4-Dichlor-5-fluor-3-formyl-benzoesäure



In einer Rührapparatur mit Gasableitung werden 2500 ml 95%-ige Schwefelsäure bei 70°C vorgelegt und unter Rühren 500 g aufgeschmolzenes 2,4-Dichlor-5-fluor-3-dichlormethyl-1-trichlormethylbenzol zugetropft. Es setzt nach kurzer Zeit Chlorwasserstoffentwicklung ein. Man dosiert während 2 h ein und rührt bis zum Ende der Gasentwicklung nach. Nach Abkühlen auf 20°C wird der Ansatz auf 4 kg Eis ausgetragen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wird mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 310 g,

Schmelzbereich: 172-174°C

**Beispiel Z 5**2,4-Dichlor-5-fluor-3-*N*-hydroxyiminomethyl-benzoesäure

5

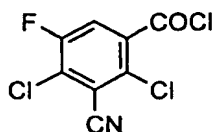
In einer Rührapparatur werden 80 g Hydroxylammoniumchlorid in 500 ml Ethanol vorgelegt und 200 ml 45 %-ige Natronlauge zugetropft und anschließend bei 40-45°C 200 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-formyl-benzoesäure eingetragen. Die Reaktion ist leicht exotherm und es wird 5 h bei 60°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Zutropfen von Salzsäure auf pH < 3 gestellt, das Produkt in tert.-Butyl-methyl-ether aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittels abdestilliert. Als Rückstand erhält man 185 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-*N*-hydroxyiminomethyl-benzoesäure; Schmelzbereich: 190-194°C.

15

**Beispiel Z 6**

2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoylchlorid

20



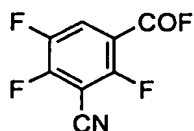
In einer Rührapparatur mit Dosiervorrichtung und Gasableitung über einen Rückflußkühler zu einem Wäscher werden 600 ml Thionylchlorid vorgelegt und bei 20°C 210 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-*N*-hydroxyiminomethyl-benzoesäure in dem Maße eingetragen, wie sich Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid entwickelt. Nach der Zugabe wird die Mischung bis zum Ende der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt.

25

Anschließend wird destilliert, und im Siedebereich von 142-145°C/10 mbar werden 149 g 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoylchlorid erhalten (Gehalt nach GC 98,1 %); Schmelzbereich: 73-75°C.

5 **Beispiel Z 7**

3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid



10

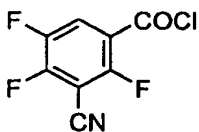
50 g Kaliumfluorid werden in 120 ml Tetramethylsulfon suspendiert und bei 15 mbar zur Trocknung andestilliert (ca. 20 ml). Anschließend werden 50,4 g 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoylchlorid zugefügt und unter Feuchtigkeitsausschluß für 12 Stunden bei 180°C Innentemperatur gerührt. Durch Vakuumdestillation werden 32,9 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid im Siedebereich von 98-100°C/12 mbar erhalten.

15

**Beispiel Z 8**

20

3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylchlorid



25

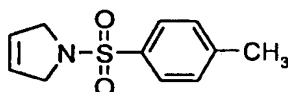
76,6 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylfluorid werden zusammen mit 1 g wasserfreiem Aluminiumchlorid bei 60-65°C vorgelegt und dann im Zuge der Gasentwicklung 25 g Siliciumtetrachlorid zugetropft. Nach Ende der Gasentwicklung bei 65°C wird

im Vakuum destilliert. Im Siedebereich von 120-122°C/14 mbar gehen 73,2 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoylchlorid über.

### Beispiel Z 9

5

#### 1-(Toluol-4-sulfonyl)-pyrrolin



10 In einem 20 l HC4-Planschliffkessel werden 2,016 kg (17,6 mol) Methansulfonylchlorid in 12 l Dichlormethan vorgelegt und bei -10°C Innentemperatur unter starker Kühlung (-34°C) eine Lösung von 705 g (8,0 mol) 2-Buten-1,4-diol in 1,944 kg (2,68 l, 19,2 mol) Triethylamin innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Man erhält eine gelbe Suspension, die 1 Stunde bei -10°C nachgerührt und dann mit 4 l  
15 Wasser versetzt wird, wobei die Temperatur bis auf 0°C ansteigt. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt, 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und danach in eine 30 l-Scheidebirne eingezogen. Die Phasen werden getrennt (gute Phasentrennung) und die wäßrige Phase mit 2 l Dichlormethan ausgerührt. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden in einem vorgekühlten 20 l HC4-Kessel vorgelegt und bei 0°C  
20 gehalten.

In einem weiteren 20 l HC4-Kessel mit Destillationsbrücke werden 1,37 kg (8,0 mol) Toluolsulfonsäureamid in 6 l Toluol vorgelegt. Man versetzt mit 3,2 kg 45%-iger Natronlauge, 0,8 l Wasser und 130,5 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, erhitzt auf  
25 maximal 40°C Innentemperatur und legt Vakuum an. Sodann wird die zuvor erhaltene Dichlormethanlösung (15,2 l) innerhalb von 1,5 Stunden zugetropft und dabei das Dichlormethan bei 450 mbar abdestilliert (Badtemperatur: 60°C). Während der Destillation erfolgt Schaumbildung. Am Ende liegt eine Lösung bei einer Innentemperatur von 33-40°C vor. Nach Beendigung der Zugabe wird weiter Dichlormethan  
30 abdestilliert, bis kaum noch Destillat übergeht (Dauer: ca. 85 Minuten; Innentemperatur

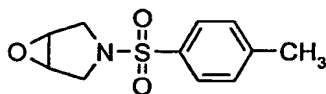
40°C bei 60°C Badtemperatur am Ende). Der Kesselinhalt wird warm in eine Scheidebirne überführt und der Kessel mit 5 l Wasser und 2 l Toluol bei 50°C nachgespült. Vor der Phasentrennung werden die Feststoffanteile in der Zwischenphase abgesaugt und mit 0,5 l Toluol nachgewaschen. Die organische Phase wird mit 2,4 l Wasser  
5 ausgerührt, abgetrennt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand (1758 g) wird bei 50°C Badtemperatur in 1,6 l Methanol suspendiert, die Suspension in einen 10 l-Planschliffkolben überführt und der Kolben mit 2,4 l Diisopropylether nachgespült. Man erwärmt auf Rückflußtemperatur (59°C) und rührt noch 30 Minuten unter Rückfluß. Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt, 1 Stunde bei  
10 0°C gerührt, abgesaugt und mit 0,8 l einer kalten Mischung aus Methanol/Diisopropylether (1:1,5) gewaschen. Das Kristallisat wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 50°C/400 mbar getrocknet.

Ausbeute: 1456 g (81,5 % der Theorie)

15

### Beispiel Z 10

#### 3-(Toluol-4-sulfonyl)-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan



20

334,5 g (1,5 mol) 1-(Toluol-4-sulfonyl)-pyrrolin werden in 1,5 l Dichlormethan bei Raumtemperatur gelöst und innerhalb 15 Minuten mit einer Suspension von 408 g (ca. 1,65-1,77 mol) 70-75%-iger m-Chlorperbenzoesäure in 900 ml Dichlormethan (kühlt sich bei der Herstellung ab) versetzt. Man erhitzt 16 Stdn. unter Rückfluß (Test auf Peroxid mit KJ/Stärke-Papier zeigt noch Peroxidgehalt an), kühlt die Suspension auf  
25 5°C, saugt die ausgefallene m-Chlorbenzoesäure ab und wäscht mit 300 ml Dichlormethan nach (Peroxidtest mit Niederschlag: negativ; Niederschlag verworfen). Das Filtrat wird zur Zerstörung überschüssigen Peroxids zweimal mit jeweils 300 ml 10 %-iger  
30 Natriumsulfit-Lösung gewaschen (Test auf Peroxid verläuft jetzt negativ), mit 300 ml

gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung extrahiert, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ca. ein Viertel des Volumens eingengt. Nochmals Test auf Peroxid: negativ. Die Mischung wird eingengt und der feste Rückstand wird unter Eiskühlung mit 400 ml Isopropanol verrührt, der Niederschlag abgesaugt und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

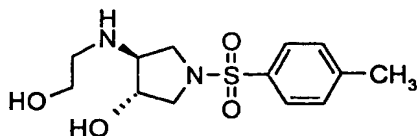
Ausbeute: 295 g (82,3 %),

Schmp.: 136-139°C,

DC (Dichlormethan/Methanol 98:2): 1 HK (Jodkammer)

### Beispiel Z 11

trans-3-Hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin



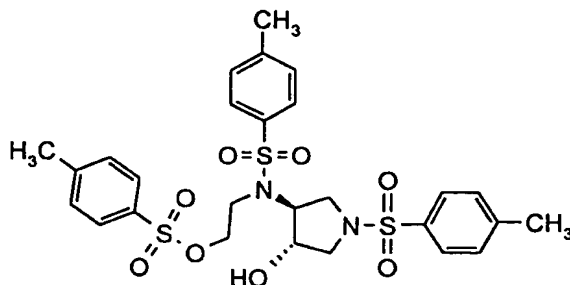
643,7 g (2,65 mol) 3-(Toluol-4-sulfonyl)-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan werden mit 318,5 ml Ethanolamin in 4 l Isopropanol 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach DC-Kontrolle werden weitere 35,1 ml (insgesamt 5,86 mol) Ethanolamin zum Ansatz gegeben und erneut bis zum nächsten Morgen gekocht. Der Ansatz wird heiß abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf 3,5 ltr eingengt. Nach Animpfen und Rühren bei Raumtemperatur werden 3,5 l Diisopropylether dazugegeben und 6 Stunden bei 0° C nachgerührt. Das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt, mit 250 ml einer Mischung aus Isopropanol/Diisopropylether (1:1) und 2 mal mit je 300 ml Diisopropylether nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 663,7 g (83 % der Theorie),

Gehalt: 96.1 % (Flächen-% nach HPLC).

**Beispiel Z 12**

trans-Toluol-4-sulfonsäure-{2-[[4-hydroxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-  
5 (toluol-4-sulfonyl)-amino]-ethylester}

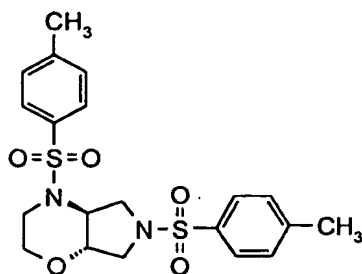


552 g (1,837 mol) trans-3-Hydroxy-4-(2-hydroxy-ethylamino)-1-(toluol-4-sulfonyl)-  
10 pyrrolidin werden unter Argon in 1,65 l Pyridin und 0,8 l Tetrahydrofuran gelöst, und  
bei -10° C werden portionsweise insgesamt 700 g (3,675 mol) p-Toluolsulfonylchlorid  
dazu gegeben. Der Ansatz wird anschließend 16 Stunden bei dieser Temperatur  
gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 4,3 l 18,5 %iger wäßriger Salz-  
säure, zweimaliger Extraktion mit Dichlormethan (3 l, 2 l), Waschen der vereinigten  
15 organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 l, 2 l), Trock-  
nen über Natriumsulfat, Absaugen und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum.  
Der Rückstand wird über Nacht an der Ölpumpe getrocknet und roh in die nächste  
Reaktion eingesetzt. Es ergaben sich 1093 g als harter Schaum (Gehalt [Flächen-%  
nach HPLC]: 80 % Tris-Tosyl-Produkt und 13 % Tetra-Tosyl-Produkt; Ausbeute siehe  
20 nächste Stufe).

**Beispiel Z 13**

rac. trans-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan

5



1092 g roher trans-Toluol-4-sulfonsäure-{2-[[4-hydroxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-ethylester} werden in 9,4 l Tetrahydrofuran gelöst und bei 0-3° C mit 1,4 l einer 1,43 molaren Lösung von Natriumhydroxid in Methanol umgesetzt. Nach einer halben Stunde bei dieser Temperatur wurden 2,1 l Wasser und 430 ml verdünnte (2:1) Essigsäure zum Ansatz gegeben und mit zuvor isolierten Kristallen von trans-Toluol-4-sulfonsäure-{2-[[4-hydroxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-(toluol-4-sulfonyl)-amino]-ethylester} angeimpft. Die Suspension wird über Nacht bei 0 bis -4° C gerührt. Am nächsten Morgen werden die Kristalle abgesaugt, zweimal mit je 400 ml kaltem Gemisch aus Tetrahydrofuran/Wasser (4:1) gewaschen und bei 3 mbar bei 50° C über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 503 g weiße Kristalle (62,7 % der Theorie über 2 Stufen),  
Gehalt: 99,7 % (Flächen-% nach HPLC).

20



**Beispiel Z 14****Präparative chromatographische Racemattrennung von rac. trans-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan**

5

Die Chromatographie des Racemats erfolgt bei Raumtemperatur in einer Säule (Innendurchmesser 75mm), welche mit 870 g einer chiralen stationären Phase (kieselgelgebundenes Poly(N-methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid) auf Basis des mercaptomodifizierten Kieselgels Polygosil 100, 10 µm; siehe EP-A-0 379 917) gefüllt ist (Betthöhe: ca. 38 cm). Die Detektion erfolgt mit Hilfe eines UV-Detektors bei 254 nm. Für die Probenaufgabe verwendet man eine Lösung einer Konzentration von 100 g rac. trans-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan in 3000 ml Tetrahydrofuran. Ein Trenncyclus wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Mit Hilfe einer Pumpe wird während 2 min bei einem Fluß von 50 ml/min ein Teil der Probenlösung und gleichzeitig bei einem Fluß von 50 ml/min reines n-Heptan auf die Säule gefördert. Danach wird 18 min lang mit einem Gemisch aus n-Heptan/Tetrahydrofuran (3/2 vol/vol) bei einem Fluß von 100 ml/min eluiert. Anschließend folgt während 3 min bei einem Fluß von 100 ml/min eine Elution mit reinem Tetrahydrofuran. Danach wird weiter mit n-Heptan/Tetrahydrofuran (3/2 vol/vol) eluiert. Dieser Cyclus wird mehrfach wiederholt.

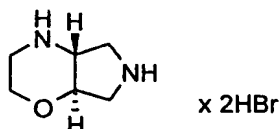
20

Das zuerst eluierte Enantiomer ist das (1R,6R)-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan, das durch Einengen isoliert wird. Das Eluat des stärker retardierenden Enantiomeren wird im Vakuum weitgehend eingedampft, das ausgefallene Kristallisat abgesaugt und getrocknet. Aus der Trennung von 179 g Racemat werden auf diese Weise 86,1 g (96,2 % der Theorie) des Enantiomeren (1S,6S)-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit einer Reinheit von > 99 % ee isoliert.

25

**Beispiel Z 15****(1R,6R)-2-Oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid**

5



- 38,3 g (87 mmol) (1R,6R)-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan in 500 ml 33-%iger HBr/Eisessig mit 10 g Anisol versetzt und 4 Stdn. auf 60°C (Bad) erwärmt.
- 10 Nach Stehen über Nacht wird die Suspension gekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml absol. Ethanol gewaschen und bei 70°C im Hochvakuum getrocknet.

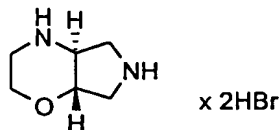
Ausbeute: 23,5 g (93 %) weißes Festprodukt,

Schmp.: 309-310°C (Zers.),

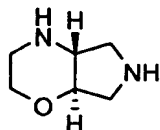
- 15 DC (Dichlormethan/Methanol/17 %-wäßr. Ammoniak 30:8:1): 1 HK,  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +0,6° (c = 0,53, H<sub>2</sub>O) (schwankend).

**Beispiel Z 16**

- 20 **(1S,6S)-2-Oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid**



- 25 Analog Beispiel Z 15 wird aus (1S,6S)-5,8-Bis-tosyl-2-oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan (1S,6S)-2-Oxa-5,6-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid erhalten.

**Beispiel Z 17****(1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan**

5

1. Methode: 5,8 g (20 mmol) (1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid werden in 100 ml Isopropanol bei Raumtemperatur suspendiert, mit 2,4 g (42,9 mmol) pulverisiertem Kaliumhydroxid versetzt und während circa 1 Stunde im  
10 Ultraschallbad belassen. Die Suspension wird im Eisbad gekühlt, filtriert, das ungelöste Salz mit Isopropanol gewaschen und das Filtrat eingeeengt und im Kugelrohrföfen bei 150-230°C Ofentemperatur und 0,7 mbar destilliert. Man erhält 2,25 g (87,9 % der Theorie) eines zähen Öles, das durchkristallisiert.  $[\alpha]_D: -21,3^\circ$  ( $c = 0,92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) Entsprechend läßt sich diese Umsetzung auch in Ethanol durchführen.

15

2. Methode: Eine homogenisierte Mischung aus (1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid und 620 mg (11 mmol) pulverisiertem Kaliumhydroxid wird trocken in einer Kugelrohrapparatur bei 0,2 mbar und steigender Ofentemperatur bis 250°C destilliert. Man erhält 490 mg (76,6 % der Theorie) (1R,6R)-2-  
20 Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan als zähes Öl, das langsam kristallisiert.

3. Methode: 100 g feuchter, vorbehandelter Kationenaustauscher (Dowex 50WX,  $\text{H}^+$ -Form, 100-200 mesh, Kapazität: 5,1 meq/g trocken oder 1,7 meq/ml) werden in eine Säule gefüllt, mit ca. 200 ml 1 n HCl aktiviert und mit 3 l Wasser neutral gewaschen.  
25 Eine Lösung von 2,9 g (10 mmol) (1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid in 15 ml Wasser wird auf den Ionenaustauscher gegeben und anschließend mit 2 l Wasser gewaschen und mit 1 l ca. 1 n-Ammoniaklösung eluiert. Das Eluat wird i. Vak. eingeeengt.

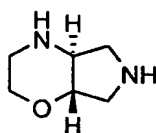
Ausbeute: 1,3 g zähes Öl (quant.),

DC (Dichlormethan/Methanol/17 %-NH<sub>3</sub> 30:8:1): 1 HK,  
GC: 99,6 % (Fläche).

### Beispiel Z 18

5

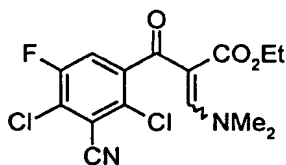
(1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan



- 10 Analog Beispiel Z 17 wird aus (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Di-hydrobromid die freie Base (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan hergestellt.

### Beispiel Z 19

- 15 2-(2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoyl)-3-dimethylamino-acrylsäureethylester



1

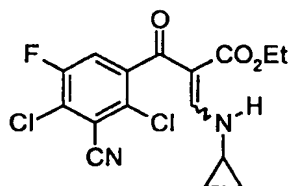
- 20 Zu einer Lösung von 626 g (4,372 mol) 3-Dimethylamino-acrylsäureethylester und 591 g (4,572 mol) Ethyl-diisopropyl-amin (Hünig-Base) in 1060 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur beginnend eine Lösung von 1075 g 2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-

benzoylchlorid (ca. 94%ig, entsprechend 1010,5 g = 4,00 mol) in 850 ml Dichlormethan getropft. Dabei steigt die Temperatur auf ca. 50-55°C (Zutropfdauer ca. 90 Minuten). Anschließend wird 2 Stunden bei 50°C nachgerührt und das Reaktionsgemisch dann ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufe eingesetzt.

5

### Beispiel Z 20

#### 2-(2,4-Dichlor-3-cyano-5-fluor-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäureethylester



10

2

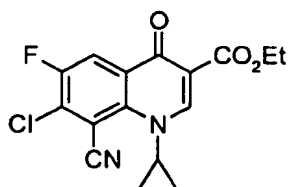
Zu dem Reaktionsgemisch aus der obigen Stufe werden unter Kühlung bei ca. 15°C 306 g (5,1 mol) Eisessig getropft. Dann werden unter weiterer Kühlung bei ca. 10-15°C 267,3 g (4,68 mol) Cyclopropylamin zugetropft. Sofort danach wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 1300 ml Wasser versetzt und 15 Minuten gut verrührt. Die Dichlormethan-Phase wird abgetrennt und in die nächste Stufe eingesetzt.

15

20

**Beispiel Z 21****7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethyl-  
ester**

5



3

10 Zu einer auf 60-70°C geheizten Suspension von 353 g (2,554 mol) Kaliumcarbonat in 850 ml N-Methylpyrrolidon wird die Dichlormethan-Phase aus der Vorstufe getropft (ca. 90 Minuten). Während der Zugabe wird gleichzeitig Dichlormethan aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 5 ½ Stunden bei 60-70°C gut gerührt. Man läßt auf ca. 50°C abkühlen und destilliert bei einem Vakuum von ca. 250 mbar restliches Dichlormethan ab. Bei Raumtemperatur werden dann unter Eiskühlung 107 ml 30%ige Salzsäure zugetropft, wodurch ein pH-

15 Wert von 5-6 eingestellt wird. Dann werden unter Eiskühlung 2200 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten gut gerührt, der Feststoff dann abgesaugt und auf der Nutsche zweimal mit je 1000 ml Wasser und dreimal mit je 1000 ml Ethanol gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank bei 60°C getrocknet.

20 Ausbeute: 1200 g (89,6% der Theorie).

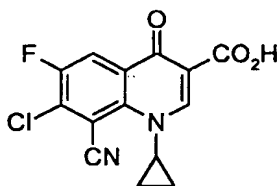
Dieses Produkt kann gegebenenfalls noch gereinigt werden, indem der Feststoff in 2000 ml Ethanol 30 Minuten bei Rückfluß verrührt wird. Man saugt heiß ab, wäscht mit 500 ml Ethanol nach und trocknet bei 60°C im Vakuum.

Schmelzpunkt: 180-182°C.

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 1,2-1,27 (m; 2H), 1,41 (t; 3H), 1,5-1,56 (m; 2H), 4,1-4,8 (m; 1H), 4,40 (q; 2H), 8,44 (d, J=8,2 Hz; H), 8,64 (s; 1H) ppm.

5 **Beispiel Z 22**

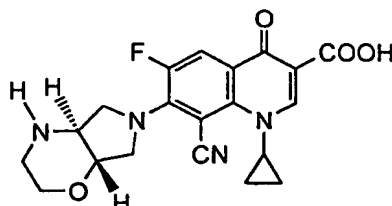
7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



33,8 g (0,1 mol) 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester werden in einer Mischung aus 100 ml Essigsäure, 20 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf 100 ml Eiswasser ausgegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 29,6 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 276-277°C (unter Zersetzung)

**Herstellung der Wirkstoffe****Beispiel 1**

5

A) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

10 1,00 g (3,26 mmol) 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 501 mg (3,91 mmol) (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und 0,9 ml Triethylamin in 30 ml Acetonitril 25 Stunden unter Argon bei 40-45°C gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

15 Ausbeute: 1,22 g (94 %)  
Schmelzpunkt: 294°C (unter Zersetzung)

B) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

20

200 mg (0,63 mmol) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbon-säureethylester werden mit 97 mg (0,75 mmol) (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und 0,17 ml Triethylamin in 3 ml Acetonitril 2 Stunden unter Argon bei 40-45°C gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, Unlösliches abfiltriert und das Filtrat mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt anschließend i. Vak. ein. Der resultierende Rückstand wird in 6 ml

25



Tetrahydrofuran und 2 ml Wasser gelöst und mit 30 mg (0,72 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit verd. Salzsäure angesäuert und der resultierende Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

5 Ausbeute: 155 mg (57 %)  
Schmelzpunkt: > 300°C

C) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

10

1 g (2,5 mmol) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure wird in 20 ml Wasser suspendiert, die Suspension mit 10 ml 1n-Salzsäure versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur verrührt. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 987 mg (90,6 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 314-316°C (unter Zersetzung).

D) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

20

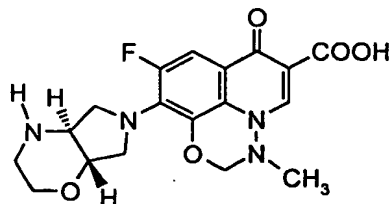
86,4 g (217 mmol) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden bei Raumtemperatur in 963 ml Wasser und 239 ml 1 n wäßriger Natronlauge gelöst. Nach Filtration und Nachwaschen mit 200 ml Wasser wird mit 477 ml 1n wäßriger Salzsäure versetzt und das ausgefallene Kristallisat bei 95°C bis 100°C in Lösung gebracht. Die Lösung wird über Nacht abgekühlt, das ausgefallene Kristallisat abgesaugt und dreimal mit je 500 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

25

Ausbeute 90 g (94,7 % der Theorie),  
Gehalt: > 99 % (Flächen-% nach HPLC); 99,6 % ee.

30

$[\alpha]_D^{25}$ : -112° (c = 0,29, 1N NaOH).

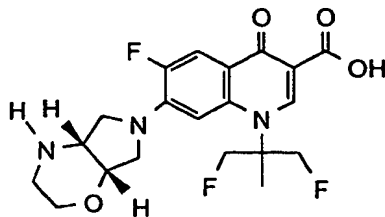
**Beispiel 2**

5

9-Fluor-3-methyl-10-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-d,e][1,3,4]benzoxadiazin-6-carbonsäure

10 100 mg (0,354 mmol) 9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-d,e]-[1,3,4]benzoxadiazin-6-carbonsäure werden mit 91 mg (0,71 mmol) (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan in 3 ml DMSO eine Stunde unter Argon auf 120°C erwärmt. Die Mischung wird im Hochvakuum eingedunstet, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet.

15 Ausbeute: 106 mg (77 % der Theorie)  
Schmelzpunkt: 205°C (unter Zersetzung)

**Beispiel 3**

20

1-(1-Fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6-fluor-7-[(1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

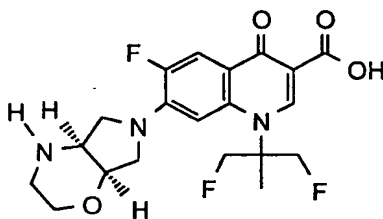
5 Eine Lösung aus 1-(1-Fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (400 mg, 1,26 mmol), (1S,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (176 mg, 1,39 mmol) und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (141 mg, 1,26 mmol) in absol. Acetonitril (20 ml) wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen.

Ausbeute: 392 mg (73% d. Th.)

Schmelzpunkt: 245°C

10

#### Beispiel 4

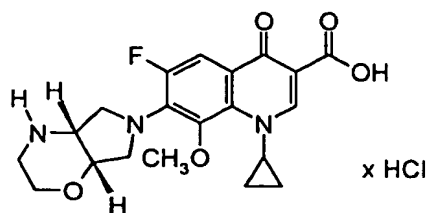


15 1-(1-Fluormethyl-1-methyl-2-fluorethyl)-6-fluor-7-[(1R,6S)-2-oxa-5,8-diaza-bicyclo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 3 durch Umsetzung mit (1R,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan hergestellt.

20 Ausbeute: 58% d. Th.

Schmelzpunkt: >250°C

**Beispiel 5**

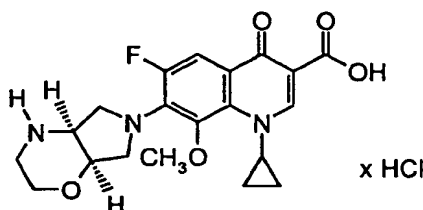
5 1-(Cyclopropyl)-6-fluor-8-methoxy-7-[(1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 3 durch Umsetzung mit (1S,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan hergestellt. Das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10 : 5 : 0,5), wobei das Pro-  
 10 dukt als Acetat-Salz anfällt. Nach Zugabe von Methanol und 1N HCl und Einengen der Lösung im Vakuum wird das Hydrochlorid kristallin erhalten.

Ausbeute: 67% d. Th.

Schmelzpunkt:  $>250^\circ\text{C}$

15

**Beispiel 6**

20 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-7-[(1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

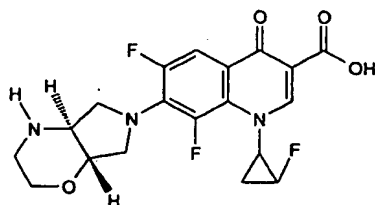
Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 5 durch Umsetzung mit (1R,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan hergestellt.

Ausbeute: 37% d. Th.

Schmelzpunkt: >250°C

5

### Beispiel 7

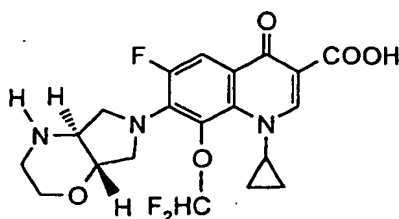


10 1-(cis-2-Fluorocyclopropyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(1S,6S-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung von 3,6 g (12 mmol) 1-(cis-2-Fluorocyclopropyl)-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure in 50 ml ml Acetonitril und 25 ml Dimethyl-  
15 formamid mit 3,36 g (30 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 3,7 g (12,8 mmol) 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird eingeeengt, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Der ungelöste Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 4,2 g (86 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 274-276°C (unter Zersetzung).

**Beispiel 8**

1-Cyclopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

5

Eine Mischung von 166 mg (0,5 mmol) 1-Cyclopropyl-8-difluormethoxy-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure in 1,5 ml ml Acetonitril und 0,75 ml Dimethylformamid mit 73 mg (0,65 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 100 mg (0,78 mmol) 1S,6S-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan wird 1 Stunde unter Rückfluß

10

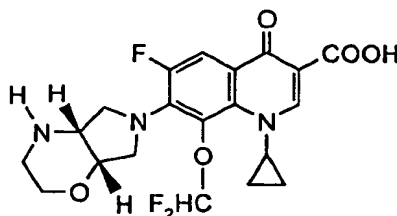
erhitzt. Die Mischung wird eingeeengt, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und 20 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Der ungelöste Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 164 mg (75 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 209-211°C (unter Zersetzung).

15

$[\alpha]_D^{25}$ : -250° (c = 0,25, DMF).

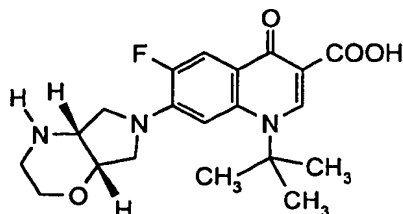
**Beispiel 9**

Analog Beispiel 8 wird 1-Cyclopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure vom

20

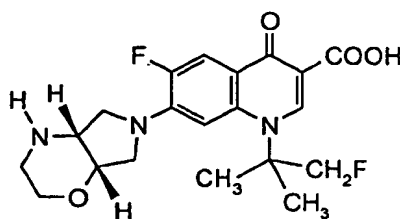
Schmelzpunkt: 181-182°C (unter Zersetzung) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$ EQ: -23° (c = 0,25, DMF).

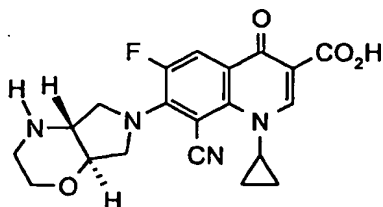
**Beispiel 10**

- 5 Analog Beispiel 8 wird 1-tert.-Butyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure vom Schmelzpunkt: 224-226°C (unter Zersetzung) erhalten.  
 $[\alpha]_D^{25}$ : +70° (C = 0.25, DMF)

10

**Beispiel 11**

- 15 Analog Beispiel 8 wird 6-Fluor-1-(fluor-tert.-butyl)-1,4-dihydro-7-((1S,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure vom Schmelzpunkt: 243-244°C (unter Zersetzung) erhalten.  
 $[\alpha]_D^{25}$ : + 71° (c = 0.25, DMF)

**Beispiel 12**

A) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

5

1. Methode: 310 mg (1 mmol) 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 300 mg (1,05 mmol) (1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Dihydrobromid und 610 mg (6 mmol) Triethylamin in einer Mischung aus 4 ml Acetonitril und 2 ml DMF 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt.

10

Nach DC und HPLC ist keine 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mehr nachweisbar. Die Mischung wird über Nacht zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 335 mg (84 %),

15

Schmelzpunkt: 295-296°C (unter Zersetzung)

2. Methode: 920 mg (3 mmol) 7-Chlor-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 480 mg (3,75 mmol) (1R,6R)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und 0,9 ml Triethylamin in 25 ml Acetonitril unter Stickstoff 4 Stunden bei 45°C gerührt; Zugabe von weiteren 0,5 ml Triethylamin, dann noch 16 Stunden bei 60°C gerührt. Die Suspension wird im Eisbad gekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

20

Ausbeute: 1,05 g (88 %),

25

Schmelzpunkt: 294°C (unter Zersetzung),

$[\alpha]_D^{25} +103,6^\circ$  (c = 0,33; 1N NaOH),

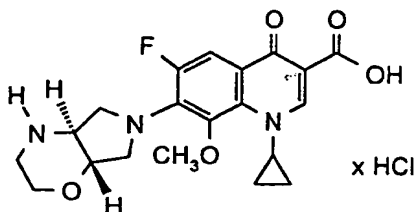
HPLC: 99,9 % (Fläche).



B) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

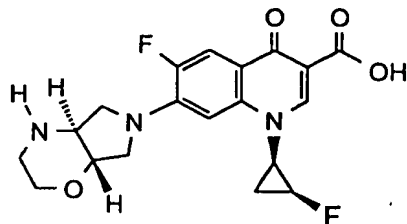
- 5 Analog Beispiel 1C wird 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1R,6R)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit Salzsäure umgesetzt.

10 Beispiel 13



15 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure Hydrochlorid

- Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 5 durch Umsetzung mit (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan hergestellt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ , 10 : 5 : 0,5), wobei das Produkt als Acetat-Salz anfällt. Nach Zugabe von Methanol und 1N HCl und Einengen der Lösung im Vakuum wird das Hydrochlorid kristallin erhalten.
- 20 Schmelzpunkt:  $>250^\circ\text{C}$

**Beispiel 14**

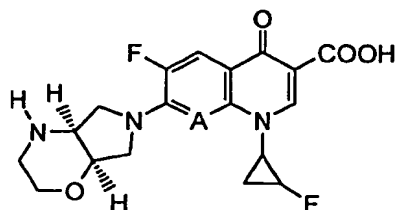
5 6-Fluor-1-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiel 8 durch Umsetzung von 6,7-Difluor-1-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit (1S,6S)-2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan dargestellt.

10 Schmelzpunkt: >250°C

**Beispiele 15-21**

15 Analog Beispiel 8 werden unter Verwendung von (1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan die folgenden Verbindungen erhalten, die teilweise durch Lösen in halbkonzentrierter Salzsäure, Eindampfen und Behandeln mit Ethanol als Hydrochloride isoliert wurden:



**Beispiel 15**

6-Fluor-1-(cis-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (A = CH),

5 Schmelzpunkt: 236-238°C (unter Zersetzung);

**Beispiel 16**

6,8-Difluor-1-(cis-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-

10 diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid (A = CF<sub>2</sub>; x HCl), Schmelzpunkt: 275-280°C (unter Zersetzung);

**Beispiel 17**

15 8-Chlor-6-fluor-1-(cis-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-

diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid (A = CCl; x HCl), Schmelzpunkt: 210-215°C (unter Zersetzung);

**Beispiel 18**

20

6-Fluor-1-(cis-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-

diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-Hydrochlorid (A = N; x HCl),

Schmelzpunkt: 281-284°C (unter Zersetzung);

25

**Beispiel 19**

6-Fluor-1-(trans-2-fluorocyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (A = CH),

30 Schmelzpunkt: 270-274°C (unter Zersetzung);

**Beispiel 20**

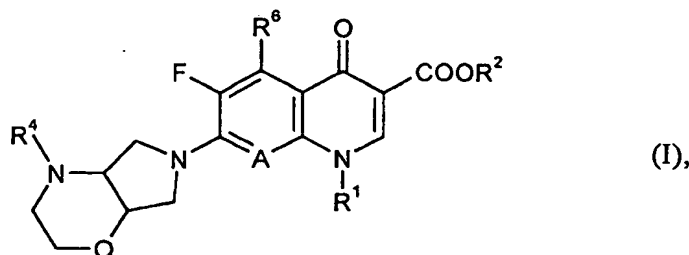
- 8-Chlor-6-fluor-1-(trans-2-fluorcyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (A = CCl),
- 5 Schmelzpunkt: 160-164°C (unter Zersetzung);

**Beispiel 21**

- 6-Fluor-1-(trans-2-fluorcyclopropyl)-1,4-dihydro-7-((1R,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (A = N),
- 10 Schmelzpunkt: 310-314°C (unter Zersetzung).

Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen ein- oder zweifach substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

A für N oder C-R<sup>3</sup> steht, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Cyano steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> oder -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, wobei das mit \* markierte Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden ist, bilden kann,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Benzyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, in denen

5 R<sup>5</sup> für Methyl oder Ethyl,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Methyl oder Halogen steht,

10 in Form von Racematen, Diastereomergemischen oder als enantiomerenreine oder diastereomerenreine Verbindungen, deren pharmazeutisch verwendbarer Hydrate und/oder Salze zur Therapie von Helicobacter-pylori Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.

15 2. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Fluor ein- oder zweifach substituiertes tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch 1 Fluoratom substituiertes Cyclopropyl steht,

20

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

A für C-R<sup>3</sup> steht, wobei

25

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor, Methoxy, Difluormethoxy oder Cyano steht oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur -\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> oder -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, wobei das mit \* markierte Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden ist, bilden kann,

30

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Reste der Strukturen  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub> steht, in denen

R<sup>5</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Amino oder Methyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbarer Hydrate und/oder Salze zur Therapie  
von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduo-  
denalen Erkrankungen.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Fluor ein- oder zweifach substituiertes tert.-  
Butyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

A für C-R<sup>3</sup> steht, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methoxy, Difluormethoxy oder Cyano steht  
oder auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> eine Brücke der Struktur  
-\*O-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub> oder -\*O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub>, wobei das mit \*  
markierte Atom mit dem Kohlenstoffatom von A verbunden  
ist, bilden kann,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff steht,

und deren pharmazeutisch verwendbarer Hydrate und/oder Salze zur Therapie

von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.

4. Verwendung von diastereomerenreinen und enantiomerenreinen Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.
5. Verwendung von 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbarer Hydrate und/oder Salze zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen.
6. Diastereomerenreine und enantiomerenreine Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus  
8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,  
1-Cyclopropyl-8-difluormethoxy-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze.
7. 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze
8. Verwendung von 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbarer Hydrate und/oder Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.



9. Arzneimittel enthaltend 8-Cyano-1-cyclopropyl-6-fluor-7-((1S,6S)-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und/oder Salze.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06781

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 603 887 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO LTD) 29 June 1994 see page 9, line 53 - page 10, line 2 see page 23 - page 25; examples 7-9 see page 27 - page 28; examples 10, 11 see claims 1-12	1-4
A	EP 0 676 199 A (PFIZER INC.) 11 October 1995 see claims 1-8	1-9
A	EP 0 276 700 A (BAYER AG) 3 August 1988 see claims 1-4, 6, 7 see page 16, line 3 - line 18	1-9
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1998

Date of mailing of the international search report

20/05/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06781

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 350 733 A (BAYER AG) 17 January 1990 cited in the application see page 53, line 36 - page 54, line 5 see claims 1-4 ----	1-9
A	EP 0 550 903 A (BAYER AG) 14 July 1993 cited in the application see page 22, line 42 - page 23, line 2 see claims 1-3 ----	1-9
A	DE 43 29 600 A (BAYER AG) 9 March 1995 cited in the application see page 24, line 2 - line 26 see claims 1-7 ----	1-9
A	GB 2 289 674 A (PFIZER INC.) 29 November 1995 cited in the application see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 603887 A	29-06-1994	AU 669948 B AU 5269593 A CA 2112165 A CN 1095068 A FI 935830 A JP 6239857 A NO 934753 A US 5654318 A	27-06-1996 07-07-1994 26-06-1994 16-11-1994 26-06-1994 30-08-1994 27-06-1994 05-08-1997
EP 676199 A	11-10-1995	US 5463035 A	31-10-1995
EP 276700 A	03-08-1988	DE 3702393 A CA 1314544 A JP 63201170 A US 4908366 A US 5051418 A US 5190955 A	11-08-1988 16-03-1993 19-08-1988 13-03-1990 24-09-1991 02-03-1993
EP 350733 A	17-01-1990	DE 3906365 A AT 135354 T AU 650316 B AU 658667 B AU 2528692 A AU 668286 B AU 6055694 A AU 668287 B AU 6055794 A AU 671386 B AU 7299194 A CN 1039589 A,B CN 1097759 A CN 1143080 A DE 58909622 D DK 350089 A EP 0757990 A ES 2109219 T FI 893403 A,B, HU 213099 B HU 65936 A HU 9500442 A	18-01-1990 15-03-1996 16-06-1994 27-04-1995 26-11-1992 26-04-1996 09-06-1994 26-04-1996 09-06-1994 22-08-1996 08-12-1994 14-02-1990 25-01-1995 19-02-1997 25-09-1997 16-01-1990 12-02-1997 16-01-1998 16-01-1990 28-02-1997 29-08-1994 28-09-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 350733 A		IL 90940 A	12-04-1994
		JP 2069474 A	08-03-1990
		MX 9203609 A	01-07-1992
		PH 26723 A	15-09-1992
		PT 91165 A, B	08-02-1990
		US 4990517 A	05-02-1991
		US 5607942 A	04-03-1997
		US 5059597 A	22-10-1991
		US 5416096 A	16-05-1995
EP 550903 A	14-07-1993	DE 4200414 A	15-07-1993
		DE 4208789 A	23-09-1993
		DE 4208792 A	23-09-1993
		AU 669502 B	13-06-1996
		AU 3105493 A	15-07-1993
		CA 2086914 A	11-07-1993
		CN 1074218 A	14-07-1993
		FI 930049 A	11-07-1993
		FI 971012 A	11-03-1997
		IL 104331 A	10-01-1997
		JP 5271229 A	19-10-1993
		MX 9207604 A	01-10-1993
		NO 301420 B	27-10-1997
		NZ 245640 A	28-03-1995
		ZA 9300125 A	10-08-1993
DE 4329600 A	09-03-1995	AT 159944 T	15-11-1997
		AU 687833 B	05-03-1998
		AU 7148594 A	16-03-1995
		CA 2131103 A	03-03-1995
		CN 1106014 A	02-08-1995
		CZ 9402113 A	15-03-1995
		DE 59404525 D	11-12-1997
		EP 0647644 A	12-04-1995
		ES 2108348 T	16-12-1997
		FI 943999 A	03-03-1995
		HR 940470 A	31-10-1996
		HU 71098 A	28-11-1995
		IL 110828 A	15-04-1997
		JP 7082272 A	28-03-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4329600 A		NO 943239 A	03-03-1995
		NZ 264334 A	28-03-1995
		PL 304877 A	06-03-1995
		US 5508278 A	16-04-1996
		ZA 9406700 A	02-05-1995
<hr/>			
GB 2289674 A	29-11-1995	NONE	
<hr/>			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06781

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 603 887 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO LTD) 29.Juni 1994 siehe Seite 9, Zeile 53 - Seite 10, Zeile 2 siehe Seite 23 - Seite 25; Beispiele 7-9 siehe Seite 27 - Seite 28; Beispiele 10,11 siehe Ansprüche 1-12 ---	1-4
A	EP 0 676 199 A (PFIZER INC.) 11.Oktober 1995 siehe Ansprüche 1-8 ---	1-9
A	EP 0 276 700 A (BAYER AG) 3.August 1988 siehe Ansprüche 1-4,6,7 siehe Seite 16, Zeile 3 - Zeile 18 ---	1-9
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.Mai 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/05/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Siatou, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06781

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 350 733 A (BAYER AG) 17.Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 53, Zeile 36 - Seite 54, Zeile 5 siehe Ansprüche 1-4 ---	1-9
A	EP 0 550 903 A (BAYER AG) 14.Juli 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 22, Zeile 42 - Seite 23, Zeile 2 siehe Ansprüche 1-3 ---	1-9
A	DE 43 29 600 A (BAYER AG) 9.März 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 24, Zeile 2 - Zeile 26 siehe Ansprüche 1-7 ---	1-9
A	GB 2 289 674 A (PFIZER INC.) 29.November 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-9



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06781

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 603887	A	29-06-1994	AU	669948 B	27-06-1996
			AU	5269593 A	07-07-1994
			CA	2112165 A	26-06-1994
			CN	1095068 A	16-11-1994
			FI	935830 A	26-06-1994
			JP	6239857 A	30-08-1994
			NO	934753 A	27-06-1994
			US	5654318 A	05-08-1997
<hr/>					
EP 676199	A	11-10-1995	US	5463035 A	31-10-1995
<hr/>					
EP 276700	A	03-08-1988	DE	3702393 A	11-08-1988
			CA	1314544 A	16-03-1993
			JP	63201170 A	19-08-1988
			US	4908366 A	13-03-1990
			US	5051418 A	24-09-1991
			US	5190955 A	02-03-1993
<hr/>					
EP 350733	A	17-01-1990	DE	3906365 A	18-01-1990
			AT	135354 T	15-03-1996
			AU	650316 B	16-06-1994
			AU	658667 B	27-04-1995
			AU	2528692 A	26-11-1992
			AU	668286 B	26-04-1996
			AU	6055694 A	09-06-1994
			AU	668287 B	26-04-1996
			AU	6055794 A	09-06-1994
			AU	671386 B	22-08-1996
			AU	7299194 A	08-12-1994
			CN	1039589 A, B	14-02-1990
			CN	1097759 A	25-01-1995
			CN	1143080 A	19-02-1997
			DE	58909622 D	25-09-1997
			DK	350089 A	16-01-1990
			EP	0757990 A	12-02-1997
			ES	2109219 T	16-01-1998
			FI	893403 A, B,	16-01-1990
			HU	213099 B	28-02-1997
			HU	65936 A	29-08-1994
			HU	9500442 A	28-09-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06781

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 350733 A		IL 90940 A	12-04-1994
		JP 2069474 A	08-03-1990
		MX 9203609 A	01-07-1992
		PH 26723 A	15-09-1992
		PT 91165 A,B	08-02-1990
		US 4990517 A	05-02-1991
		US 5607942 A	04-03-1997
		US 5059597 A	22-10-1991
		US 5416096 A	16-05-1995
EP 550903 A	14-07-1993	DE 4200414 A	15-07-1993
		DE 4208789 A	23-09-1993
		DE 4208792 A	23-09-1993
		AU 669502 B	13-06-1996
		AU 3105493 A	15-07-1993
		CA 2086914 A	11-07-1993
		CN 1074218 A	14-07-1993
		FI 930049 A	11-07-1993
		FI 971012 A	11-03-1997
		IL 104331 A	10-01-1997
		JP 5271229 A	19-10-1993
		MX 9207604 A	01-10-1993
		NO 301420 B	27-10-1997
		NZ 245640 A	28-03-1995
		ZA 9300125 A	10-08-1993
DE 4329600 A	09-03-1995	AT 159944 T	15-11-1997
		AU 687833 B	05-03-1998
		AU 7148594 A	16-03-1995
		CA 2131103 A	03-03-1995
		CN 1106014 A	02-08-1995
		CZ 9402113 A	15-03-1995
		DE 59404525 D	11-12-1997
		EP 0647644 A	12-04-1995
		ES 2108348 T	16-12-1997
		FI 943999 A	03-03-1995
		HR 940470 A	31-10-1996
		HU 71098 A	28-11-1995
		IL 110828 A	15-04-1997
		JP 7082272 A	28-03-1995

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06781

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4329600 A		NO 943239 A	03-03-1995
		NZ 264334 A	28-03-1995
		PL 304877 A	06-03-1995
		US 5508278 A	16-04-1996
		ZA 9406700 A	02-05-1995
GB 2289674 A	29-11-1995	KEINE	